

EFFECTO DE LA TEMPERATURA EN LA ROTURA POR DESPEGUE DE UNA PLACA DE ATEROMA

F.J. Rojo, J.M. Atienza, G.V. Guinea, M. Elices

¹ Departamento de Ciencia de Materiales, E.T.S. de Ingenieros de Caminos,
Canales y Puertos, Universidad Politécnica de Madrid, C/ Profesor Aranguren s/n,
28040 Madrid, España.

E-mail: fjrojo@mater.upm.es

RESUMEN

Las placas de ateroma de las paredes arteriales son acumulaciones de lípidos y otras sustancias que modifican las propiedades de la pared vascular. El principal problema que presentan estas placas es su rotura y despegue de la pared, con la posibilidad de obstruir la circulación de la sangre. En este trabajo se analiza, mediante un modelo animal en conejos, el efecto que una variación de temperatura (por ejemplo en un proceso febril) puede tener en la aparición de tensiones tangenciales entre la placa y la pared. Para ello se han obtenido las propiedades termomecánicas de la pared arterial y de la placa de ateroma. Asimismo, se ha elaborado un modelo para estimar las tensiones generadas por un incremento de temperatura. Como ejemplo se muestra que un aumento de la temperatura de 4°C, que correspondería a una fiebre de algo más de 40°C, puede generar elevadas tensiones capaces de provocar el despegue de la placa.

ABSTRACT

Atheroma plaques are accumulations of lipids and other substances attached to the inner side of the artery walls, which modify the mechanical behaviour of the artery wall. Their main problem comes when the plaque breaks and incorporates to the blood flow, because it can eventually block blood circulation and damage to the surrounding tissues and organs. This work explores, by means of a rabbit model, the effect of temperature variation on the development of interfacial shear stresses between plaque and wall. The thermomechanical properties of arterial wall and atheroma plaques have been obtained. A simplified model has also been developed in order to estimate the stress level, which has shown that due to a moderate temperature increment of 4°C interfacial shear stresses can reach high values, enough to provoke plaque rupture and detachment.

PALABRAS CLAVE: Coeficiente de dilatación, Tensión tangencial, Placa de ateroma.

1. INTRODUCCIÓN

Las placas de ateroma son acumulaciones de lípidos y otras sustancias en la cara interior de la pared de las arterias. Además de modificar las propiedades de la pared vascular, las placas se pueden romper y despegar de la pared. El síndrome coronario agudo, que incluye la angina inestable y el infarto de miocardio, es el resultado de la obstrucción de las arterias coronarias producida por la rotura de una placa de ateroma [1, 2].

Los factores que dan lugar a la rotura de la placa de ateroma no son bien conocidos, aunque se acepta, por ejemplo, que una alta presión sanguínea o la vasoconstricción favorecen su rotura. En los últimos años, varios estudios sugieren que infecciones tanto de carácter vírico como bacteriano (infecciones respiratorias, gripe) se pueden relacionar con episodios de síndromes coronarios [3, 4]. Los motivos por los que las bacterias y los virus pueden favorecer la rotura de las placas de ateroma son desconocidos hasta el momento. La fiebre es el síntoma común en la mayoría de estas infecciones y, de forma estadísticamente significativa, pacientes con infarto agudo de miocardio han padecido episodios febriles previos al infarto [3].

Los autores han demostrado en trabajos anteriores [5] la íntima relación entre las propiedades mecánicas de la pared arterial y su temperatura. La presencia de una placa, cuyas propiedades termomecánicas son diferentes a las de la pared, puede dar lugar a altas tensiones en las zonas de contacto entre ambos materiales cuando se produce un aumento de la temperatura puesto que tendrán coeficientes de dilatación diferentes.

El trabajo presentado en este artículo ha consistido en la medida de los coeficientes de dilatación de la pared arterial y de las placas de ateroma en función de los niveles de sollicitación, y en la elaboración de un modelo que permite estimar las tensiones de interfase producidas por un incremento de la temperatura corporal.

Inicialmente se presenta el trabajo experimental llevado a cabo, tanto sobre segmentos de arteria completos como sobre probetas extraídas de la pared. Posteriormente se muestran los resultados obtenidos, consistentes en las propiedades termomecánicas de la pared y de la placa de ateroma. A continuación se presenta el modelo empleado para estimar las tensiones de interfase para finalizar con las conclusiones más importantes del trabajo.

2. TRABAJO EXPERIMENTAL

Material

Para estudiar el comportamiento de la pared arterial y de la placa de ateroma en función del grado de aterosclerosis desarrollado se ha empleado un modelo animal. La selección y cuidado de los animales, así como la extracción de su arteria aorta torácica fue realizada en el Laboratorio de Investigación Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, en conformidad con la Directiva Europea 86/609/EEC para la Protección de Animales utilizados en experimentos y otros procedimientos científicos. Se han empleado 19 conejos que fueron divididos en tres grupos:

- Grupo A: seis conejos recibieron alimentación estándar, baja en colesterol, durante 90 días.
- Grupo B: ocho conejos fueron alimentados con pienso enriquecido con un 2% de colesterol, 100g/animal/día, durante un periodo medio de 50 días.
- Grupo C: Cinco conejos recibieron la misma dieta rica en colesterol durante 90 días.

La aorta torácica fue extraída con el animal sedado mediante pentobarbital sódico y tras haber medido la longitud in-vivo del vaso.

Ensayos de presurización

Se han realizado ensayos de presurización de segmentos arteriales de los grupos A y B. Estos ensayos, ya explicados con detalle en anteriores trabajos [5, 6], miden la variación del diámetro de los vasos al aumentar la presión interior. Los vasos extraídos de los individuos del grupo C se encontraban muy deteriorados y perdían la forma cilíndrica al aumentar la presión, motivo por el cual no se pudo realizar estos ensayos sobre ellos.

Para estudiar el efecto de la temperatura en el comportamiento de las arterias, con cada probeta se realizaron ensayos a cuatro temperaturas diferentes: 17, 27, 37 y 42°C, que engloban todas las posibles situaciones de interés: desde intervenciones en hipotermia hasta procesos febriles [7, 8]. Todos los ensayos se realizaron con el segmento arterial estirado longitudinalmente hasta un alargamiento coincidente con el fisiológico, que como se indicó anteriormente, fue medido antes de la escisión del vaso.

Ensayos de tracción simple sobre placa de ateroma

Para realizar la caracterización termomecánica de la placa de ateroma se han realizado ensayos de tracción simple en probetas rectangulares de 2mm de ancho y 10mm de longitud. Las placas se separaron de la pared arterial mediante escarpelo sin filo y cortadas posteriormente a su forma rectangular. La fijación de las probetas a las mordazas metálicas de la máquina se realiza mediante la combinación de métodos químicos (cianoacrilato) y mecánicos (tornillos).

Para estudiar la influencia de la temperatura en las propiedades de la placa, cada una de las probetas ensayadas se sometió a ciclos de carga-descarga sumergida en suero fisiológico a 17, 27 37 y 42°C. Los ciclos se realizaron entre 0 y 0.1N hasta obtener una respuesta repetitiva (entre 3 y 5 ciclos). La curva correspondiente al último ciclo de cada temperatura se empleó para los cálculos.

Obtención del coeficiente de dilatación

A partir de las curvas de presión-diámetro y de los ensayos de tracción simple para cada probeta a las cuatro temperaturas de ensayo, se puede obtener el coeficiente de dilatación térmica (α) que relaciona la variación dimensional con la variación de temperatura:

$$dH/H = \alpha dT \quad (1)$$

donde H es la dimensión medida y T la temperatura. Integrando esta expresión se obtiene:

$$H = H^* e^{\alpha T} \quad (2)$$

donde H* es una constante de integración. Ajustando esta expresión mediante el método de mínimos cuadrados a los pares de puntos (T,H) para cada valor de la sollicitación impuesta (presión interior en los ensayos de presurización y tensión en los ensayos de tracción) obtenemos el valor del coeficiente de dilatación (α) en función de la sollicitación.

3. RESULTADOS

Las curvas obtenidas en los ensayos de presurización para cada una de las temperaturas ensayadas y en función del grado de desarrollo de la aterosclerosis pueden ser consultadas en una publicación reciente de los autores [9].

El valor medio y error estándar del coeficiente de dilatación de las arterias de los grupos A y B, obtenidas mediante la ecuación (2), se muestran en la figura 1. Se observa una fuerte dependencia del coeficiente de dilatación con la presión aplicada, especialmente para presiones bajas.

También se puede destacar la gran dependencia del coeficiente de dilatación con el grado de aterosclerosis del vaso. Los vasos sanos muestran un comportamiento común en este tipo de materiales, ya observado por los autores en ensayos realizados sobre arterias carótidas humanas [6]. Inicialmente, cuando la presión interior es baja el coeficiente de dilatación es negativo, creciendo monótonamente y siendo nulo para una presión de 20mmHg. A partir de 100mmHg presenta una meseta de valor $\alpha=0.001^\circ\text{C}^{-1}$.

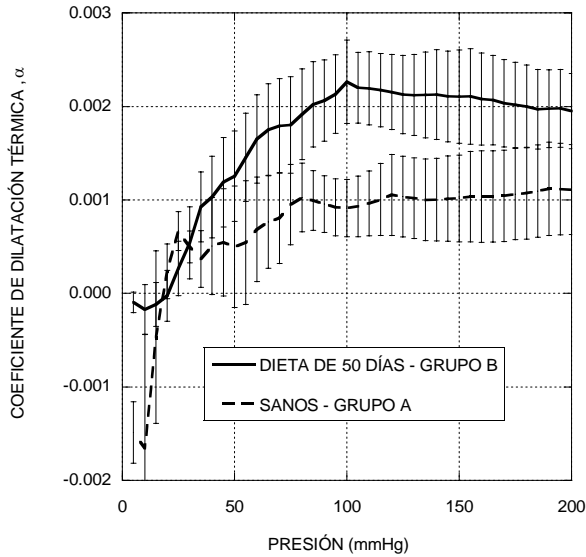


Figura 1. Media y error estándar del coeficiente de dilatación en función de la presión, obtenido de ensayos de presurización. Grupo A: Sanos. Grupo B: 50 días de dieta rica en colesterol.

Los vasos del grupo B (grado medio de aterosclerosis) presentan valores mayores de α en todo el rango de presiones estudiado, alcanzando la meseta también con una presión de 100mmHg con un valor de $\alpha=0.002^{\circ}\text{C}^{-1}$.

Ensayos de tracción simple sobre placa de ateroma

Se calculó el coeficiente de dilatación de las placas de ateroma en función de la tensión aplicada midiendo la variación de la longitud de la probeta con la temperatura. Para ello se ajustó la ecuación (2) por mínimos cuadrados, siendo H la longitud medida.

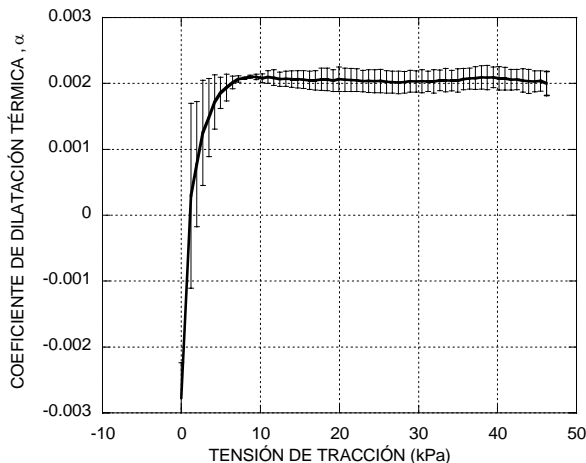


Figura 2. Valor medio y error estándar del coeficiente de dilatación de las placas de ateroma en función de la tensión a la que están sometidas.

Los valores medios del coeficiente de dilatación de la placa de ateroma se muestran en la figura 2. Cuando el material está descargado el coeficiente de dilatación es

negativo. Con tensiones muy pequeñas presenta valores positivos crecientes hasta alcanzar un valor constante de $0.002^{\circ}\text{C}^{-1}$.

4. MODELO MATEMÁTICO

Los resultados experimentales han mostrado diferencias importantes en el coeficiente de dilatación entre la placa de ateroma y la pared arterial. Grandes diferencias en el coeficiente de dilatación de dos materiales en contacto pueden dar lugar a elevadas tensiones en la interfase al producirse una variación en la temperatura del conjunto. Para obtener una estimación del valor de estas tensiones se ha elaborado el modelo matemático que expone en este apartado.

Cuando dos capas de materiales con diferentes coeficientes de dilatación térmica se encuentran unidas, una variación de la temperatura genera tensiones tangenciales en la intercara que son más importantes cerca de los bordes, típicamente a una distancia del mismo orden que el espesor de las capas [10]. Para determinar la distribución de esas tensiones se necesitan hipótesis simplificadoras.

Basándonos en el trabajo de Kelly y Tyson [11] sobre materiales reforzados con fibras, supondremos en primera aproximación que las tensiones tangenciales son constantes. La figura 3 muestra la geometría del modelo: el ateroma viene representado por una placa rectangular de longitud L y espesor B, unida a un sustrato que se supone infinitamente grande (pared arterial).

Llamando α_p y α_s a los coeficientes de dilatación de placa y sustrato respectivamente, las deformaciones térmicas como consecuencia de un incremento de temperatura ΔT del conjunto serán $(\alpha_p \cdot \Delta T)$ para la placa y $(\alpha_s \cdot \Delta T)$ para el sustrato. Como hemos visto en los ensayos realizados el coeficiente de dilatación de la placa es mayor que para la pared arterial y por lo tanto de aquí en adelante se supondrá $\alpha_p > \alpha_s$.

Debido a que hemos supuesto que las tensiones tangenciales de intercara son constantes y se desarrollan desde los extremos hasta una longitud L^* (ver figura 3), las tensiones normales en la placa a que dan lugar esas tensiones tangenciales serán:

$$\sigma_m = \frac{1}{B} \int_0^{L/2} \tau \cdot dx = \frac{\tau_0 L^*}{B} \quad (3)$$

La deformación total en el centro de la placa de ateroma será la suma de la dilatación térmica $(\alpha_p \cdot \Delta T)$ más el acortamiento debido a las tensiones de compresión calculadas en (3):

$$\alpha_p \cdot \Delta T - \frac{\sigma_m}{E_p} \quad (4)$$

donde E_p es el módulo de elasticidad de la placa.

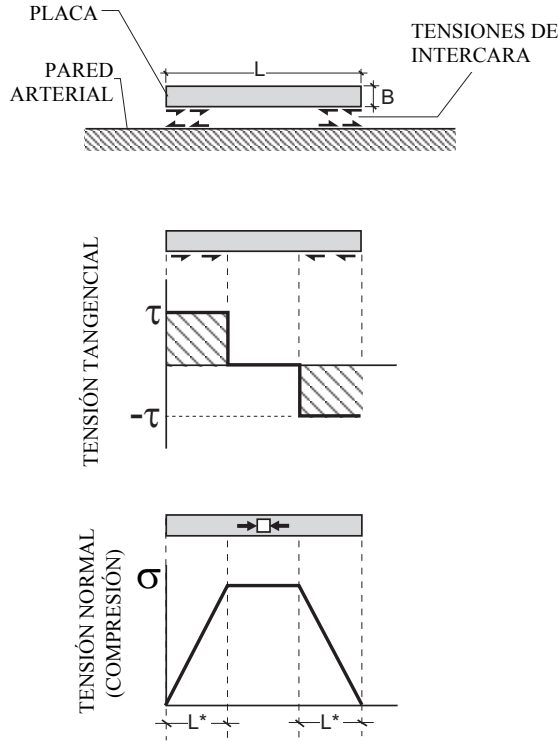


Figura 3. Modelo empleado para la estimación de las tensiones de intercara entre placa de ateroma y pared arterial.

Suponiendo que la unión pared-sustrato es perfecta y que la rigidez de la placa ($B \cdot E_p$) es al menos un orden de magnitud inferior a la del sustrato, como sugieren Hayashi y colaboradores [12], asumiremos que la deformación de la placa es, en primer orden de aproximación, igual a la deformación térmica de la pared arterial ($\alpha_s \cdot \Delta T$). Empleando (3) llegamos a:

$$\alpha_s \cdot \Delta T = \alpha_p \cdot \Delta T - \frac{\sigma_m}{E_p} = \alpha_p \cdot \Delta T - \frac{\tau_0 L^*}{B E_p} \quad (5)$$

De donde podemos obtener las tensiones tangenciales como:

$$\tau_0 = \frac{B}{L^*} (\alpha_p - \alpha_s) \cdot \Delta T \cdot E_p \quad (6)$$

Por razones geométricas la longitud en la que se desarrollan las tensiones de intercara L^* no puede ser mayor que la mitad de la placa: $L^* \leq L/2$. Esto nos permite estimar una cota inferior para el valor de las tensiones tangenciales en función de las dimensiones de la placa y de las propiedades termomecánicas de la placa y de la pared arterial:

$$\tau_0 \geq 2 \frac{B}{L} (\alpha_p - \alpha_s) \cdot \Delta T \cdot E_p \quad (7)$$

Se pueden emplear otros modelos bien conocidos para obtener la distribución de tensiones a lo largo de la intercara [13, 14], pero en todos ellos la máxima tensión tangencial obtenida es fuertemente dependiente de las hipótesis que se empleen para la interfase. Por ejemplo, el modelo de Wang y colaboradores [14] da la siguiente expresión para el perfil de tensiones tangenciales:

$$\tau_{Wang}(x) = \frac{3}{2} (\alpha_p - \alpha_s) \Delta T E_p \sqrt{\frac{B}{h_a}} \exp\left(\frac{x - L/2}{\sqrt{B h_a}}\right) \quad (8)$$

siendo h_a el espesor de la intercara entre placa y sustrato. Esta ecuación se ha obtenido suponiendo que todos los materiales son incompresibles y que el módulo de elasticidad de la intercara es comparable al de la placa. La tensión máxima que predice la ecuación (8) depende del cociente B/h_a , tendiendo a infinito cuando h_a tiende a cero. El valor medio de la tensión dada por (8) será:

$$\begin{aligned} \langle \tau \rangle_{Wang} &= \frac{2}{L} \int_0^{L/2} \tau dx = 3 \frac{B}{L} (\alpha_p - \alpha_s) \Delta T \\ &\times E_p \left[1 - \exp\left(\frac{-L}{2\sqrt{B h_a}}\right) \right] \end{aligned} \quad (9)$$

que para una capa fina de intercara ($\sqrt{B h_a} \ll L$) da como estimación de la tensión máxima:

$$\langle \tau \rangle_{Wang} \approx 3 \frac{B}{L} (\alpha_p - \alpha_s) \Delta T E_p \quad (10)$$

comparable a la expresión dada en (7).

Empleando el modelo de shear-lag [13] a la geometría mostrada en la figura 3 obtenemos un valor medio para las tensiones de intercara:

$$\begin{aligned} \langle \tau \rangle_{Cox} &= \frac{2}{L} \int_0^{L/2} \tau dx = 2 \frac{B}{L} (\alpha_p - \alpha_s) \Delta T \\ &\times E_p \left[1 - \frac{1}{\cosh\left(\sqrt{\frac{K}{E_p}} \frac{L}{2}\right)} \right] \end{aligned} \quad (11)$$

donde K es una constante que depende de la rigidez de la intercara. Si consideramos que la unión entre la placa y la pared es rígida, entonces $KL^2 \gg E_p$ y por lo tanto $1 - 1/\cosh(L/2 \cdot \sqrt{K/E_p}) \approx 1$. Con esta hipótesis, la ecuación (11) queda:

$$\langle \tau \rangle_{Cox} \approx 2 \frac{B}{L} (\alpha_p - \alpha_s) \Delta T E_p \quad (12)$$

que coincide plenamente con la expresión propuesta (7).

Introduciendo en la ecuación (7) los valores obtenidos experimentalmente para los coeficientes de dilatación de la placa ($\alpha_p=0.002^\circ\text{C}^{-1}$) y de la pared arterial ($\alpha_s=0.001^\circ\text{C}^{-1}$) y un módulo de elasticidad de la placa ($E_p=600\text{kPa}$) obtenido de los ensayos de tracción sobre la placa [9], llegamos a:

$$\tau_0 \geq 1.2\text{kPa}(\text{C}^\circ)^{-1} \cdot \frac{B}{L} \cdot \Delta T \quad (13)$$

que para una relación $B/L=0.2$ (basada en las medidas realizadas sobre las placas de ateroma en este trabajo) y con un incremento de temperatura correspondiente a un proceso febril de 40.5°C , es decir $\Delta T= 4^\circ\text{C}$, da lugar a unas tensiones tangenciales $\tau_0 \geq 960\text{Pa}$. Estas tensiones resultan muy superiores a las producidas por el flujo sanguíneo, que son del orden de $1-3\text{ Pa}$ y se consideran suficientes para provocar el despegue de la placa [15, 16]. Pese a su simplicidad, el modelo utilizado nos ha permitido obtener una estimación razonable de las tensiones en la interfase pared-placa, cuyo elevado valor nos indica que la temperatura debe ser tenida en cuenta como uno de los factores que contribuyen al despegue de la placa de ateroma.

5. CONCLUSIONES

En el presente trabajo se ha estudiado el efecto de temperatura en la estabilidad de las placas de ateroma. Se han obtenido experimentalmente los coeficientes de dilatación de la pared arterial y de las placas de ateroma.

Ha sido posible estudiar los diferentes grados de aterosclerosis mediante en empleo de un modelo animal con conejos a los que se les sometió a dietas diferentes según el grado de desarrollo de la enfermedad deseado.

Se ha elaborado un modelo matemático mediante el que se ha mostrado que un incremento de la temperatura corporal puede producir altas tensiones de intercara entre la pared arterial y la placa de ateroma.

Un incremento de la temperatura corporal no vendrá necesariamente acompañado por un suceso cardíaco adverso, pero puede añadirse a otros factores de riesgo y contribuir a la rotura por despegue de la placa.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer la dedicación y esfuerzo de los miembros del Laboratorio de Investigación Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, Panayotis Fantidis, Pablo González, Aranzazu Ortega y Mónica Torres, sin cuya colaboración no habría sido posible este trabajo. Asimismo deseamos agradecer el apoyo financiero dado por la Comunidad de Madrid a través de los programas ESTRUMAT-CM (MAT/77) y MADR.IB-CM/S-SAL/0312/2006

REFERENCIAS

- [1] Spodick DH, Flessas AP, Johnson MM. *Association of Acute Respiratory Symptoms with Onset of Acute Myocardial-Infarction - Prospective Investigation of 150 Consecutive Patients and Matched Control Patients*. American Journal of Cardiology 53(4), pp. 481-482. 1984.
- [2] Meyers DG. *Myocardial Infarction, Stroke, and Sudden Cardiac Death May Be Prevented by Influenza Vaccination* Current Atherosclerosis Reports 5, pp. 146-149. 2003.
- [3] Ammann P, Marschall S, Kraus M, et al. *Characteristics and prognosis of myocardial infarction in patients with normal coronary arteries*. Chest 117(2), pp. 333-338. 2000.
- [4] Bainton D, Jones GR, Hole D. *Influenza and Ischaemic Heart Disease-a Possible Trigger for Acute Myocardial Infarction?* Int. J. Epidemiol. 7(3), pp. 231-239. 1978.
- [5] Atienza JM, Guinea GV, Rojo FJ, et al. *Influencia de la presión y la temperatura en el comportamiento de la aorta y las carótidas humanas*. Revista Española De Cardiología 60(3), pp. 259-267. 2007.
- [6] Atienza JM, Guinea GV, Rojo FJ, et al. *Comportamiento Termomecánico de los Vasos Sanguíneos Humanos*. Anales de Mecánica de la Fractura 23, pp. 575-580. 2006.
- [7] Orihara K, Biro S, Hamasaki S, et al. *Hyperthermia at 43°C for 2h inhibits the proliferation of vascular smooth muscle cells, but not endothelial cells*. J Mol Cell Cardiol 34, pp. 1205-1215. 2002.
- [8] Khatri P, Babyak M, Croughwell N, et al. *Temperature during coronary artery bypass surgery affects quality of life*. Ann Thorac Surg 71, pp. 110-116. 2001.
- [9] Guinea GV, Atienza JM, Fantidis P, et al. *Increases of Corporal Temperature as a Risk Factor of Atherosclerotic Plaque Instability*. Annals of Biomedical Engineering, (In press). 2007.
- [10] Timoshenko S. *Analysis of Bi-metal Thermostats*. J. Opt. Soc. Amer. 11, pp. 233-255. 1925.
- [11] Kelly A, Tyson WR. *Tensile Properties of Fibre-Reinforced Metals - Copper/Tungsten and Copper/Molybdenum*. Journal of the Mechanics and Physics of Solids 13(6), pp. 329-350. 1965.

- [12] Hayashi K, Imai Y. *Tensile property of atheromatous plaque and an analysis of stress in atherosclerotic wall*. J Biomech 30(6), pp. 573-579. 1997.
- [13] Cox HL. *The Elasticity and Strength of Paper and Other Fibrous Materials*. British Journal of Applied Physics 3(MAR), pp. 72-79. 1952.
- [14] Wang KP, Huang YY, Chandra A, et al. *Interfacial shear stress, peeling stress, and die cracking stress in trilayer electronic assemblies*. Ieee Transactions on Components and Packaging Technologies 23(2), pp. 309-316. 2000.
- [15] Gibson CM, Diaz L, Kandarpa K, et al. *Relation of vessel wall shear stress to atherosclerosis progression in human coronary arteries*. Arterioscler Thromb 13(2), pp. 310-315. 1993.
- [16] Sanmartin M, Goicolea J, Garcia C, et al. *Influence of shear stress on in-stent restenosis: in vivo study using 3D reconstruction and computational fluid dynamics*. Rev Esp Cardiol 59(1), pp. 20-27. 2006.